

氏 名	泉 信 博
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 4801 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者
学 位 論 文 名	BMP-7 Opposes TGF- β 1-Mediated Collagen Induction in Mouse Pulmonary Myofibroblasts through Id2 (BMP-7 はマウスの肺筋線維芽細胞における TGF- β 1 の Id2 を介したコラーゲン導入作用に拮抗する)
論文審査委員	主査 教授 末 廣 茂 文 副査 教授 中 島 裕 司 副査 教授 藤 本 繁 夫

論 文 内 容 の 要 旨

【背景と目的】特発性肺線維症は予後不良の難病指定疾患であり、肺癌の合併も高率である。また進行肺癌では放射線療法と化学療法後に手術を行う集学的治療が標準的治療となりつつあり、放射性肺臓炎による肺の線維化が問題となってきた。肺が線維化する過程では様々なサイトカインが関与するが、その中でも TGF- β 1 は最も重要な役割を演じている。bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) は TGF- β superfamily の一員であり、TGF- β 1 に対し拮抗的な作用を示すサイトカインであることが明らかにされつつある。今回我々は、肺線維芽細胞に対する BMP-7 の作用について検討した。

【方法】コラーゲンプロモーターの下流に luciferase 遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスから肺筋線維芽細胞を分離し pulmonary myofibroblasts (PM) を樹立した。PM は TGF- β 1 に対し濃度依存的に luciferase 活性が上昇した。この細胞に BMP-7 を adenovirus によって強発現させ、luciferase 活性や様々な mRNA の推移を検討した。

【結果】BMP-7 が強発現した PM では、コラーゲンプロモーターに対する luciferase 活性が有意に低下し、collagen 1A2 の mRNA レベルも同様に低下した。BMP-7 は同時に TIMP2 の発現を減少させ、bHLH 型転写因子の抑制因子として知られている Id2, Id3 の発現を有意に増加させた。そこで recombinant-adenovirus によって PM に Id2 および Id3 を強発現させると、BMP-7 の作用と同様に線維化抑制効果を示した。

【結論】BMP-7 はマウスの肺筋線維芽細胞における TGF- β 1 の Id2 を介したコラーゲン導入作用に拮抗した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

特発性肺線維症は予後不良の難病指定疾患であり、肺癌の合併も高率である。また進行肺癌では放射線療法と化学療法後に手術を行う集学的治療が標準的治療となりつつあり、放射性肺臓炎による肺の線維化が問題となってきた。肺が線維化する過程では様々なサイトカインが関与するが、その中でも TGF- β 1 は最も重要な役割を演じている。bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) は TGF- β superfamily の一員であり、TGF- β 1 に対し拮抗的な作用を示すサイトカインであることが明らかにされつつある。本研究は、肺線維芽細胞に対する BMP-7 の作用について検討したものである。

コラーゲンプロモーターの下流に luciferase 遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスから肺筋線維芽細胞を分離し pulmonary myofibroblasts (PM) を樹立した。PM は TGF- β 1 に対し濃度依存的に luciferase 活性が上昇した。この細胞に BMP-7 を adenovirus によって強発現させ、luciferase 活性や様々な mRNA の推移

を検討した。

BMP-7を強発現させたPMでは、コラーゲンプロモーターに対する luciferase 活性が有意に低下し、collagen 1A2 の mRNA レベルも同様に低下した。BMP-7 は同時に TIMP2 の発現を減少させ、bHLH 型転写因子の抑制因子として知られている Id2 ,Id3 の発現を有意に増加させた。そこで recombinant-adenovirus によって PM に Id2 を強発現させると、BMP-7 の作用と同様に線維化抑制効果を示した。

以上の結果から、BMP-7 は Id2 を介してマウスの肺筋線維芽細胞における TGF- β 1 のコラーゲン誘導作用に拮抗することが示された。本研究は、BMP-7 が肺線維症の治療法を確立する上で非常に重要であることを示し、さらにはベクターを用いた肺への遺伝子導入という新たな知見の蓄積に寄与する点が少なくないと考えられる。よって本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。